

(54) **IMIDAZOLIDINETRIONE DERIVATIVE AND REMEDY CONTAINING SAID COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT FOR ALLERGIC DISEASE**

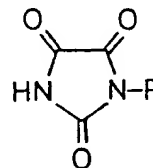
(11) 63-166870 (A) (43) 11.7.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-312759 (22) 29.12.1986  
 (71) NIPPON ZOKI PHARMACEUT CO LTD (72) KAZUHARU IENAGA(3)  
 (51) Int. Cl. C07D233/96, A61K31/415

**NEW MATERIAL:** An imidazolidintrione derivative expressed by the formula (R is 5~7C cycloalkyl optionally having an alkyl group) and salt thereof.

**EXAMPLE:** 1-Cyclohexylimidazolidintrione.

**USE:** Useful as a remedy for allergic diseases, e.g. treating and preventing bronchial asthma, allergic rhinitis, allergic dermatosis, allergic conjunctivitis, etc., capable of being orally administered, particularly advantageous when applying to chronic diseases and having high safety with hardly any side effect.

**PREPARATION:** Oxalyl chloride is reacted with an N-substituted urea in a solvent, e.g. tetrahydrofuran, etc., while cooling with ice ~ at room temperature to afford the compound expressed by the formula. As an alternative method, diethyl oxalate is reacted with the N-substituted urea in the presence of an organic base to provide the compound expressed by the formula.



(54) **PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE**

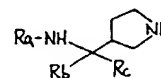
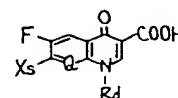
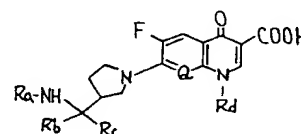
(11) 63-166876 (A) (43) 11.7.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-311992 (22) 27.12.1986  
 (71) DAI ICHI SEIYAKU CO LTD (72) ISAO HAYAKAWA(2)  
 (51) Int. Cl. C07D401/04, A61K31/47, C07D471/04

**NEW MATERIAL:** A compound expressed by formula I [Ra and Rb are H or lower alkyl; Rc is lower alkyl or Rb together with Ra or Rc may form methylene chain; Rd is ethyl, 2-fluoroethyl, vinyl, cyclopropyl, mono-(or di-)fluorophenyl, etc.; Q is CH, C-F, C-CI or N] and salt thereof.

**EXAMPLE:** (-)-7-[3-(1-Aminoethyl)-1-pyrrolidinyl]-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.

**USE:** A remedy for microbism.

**PREPARATION:** A compound expressed by formula II (Xs is a substituent group nucleophilically substitutive with an amine, e.g. halogen or methanesulfonyl, etc.) is reacted with a pyrrolidine derivative expressed by formula III in the presence of an unreactive solvent, e.g. THF, ethanol; DMSO, DMF, water, etc., at 20~150°C to afford the aimed compound expressed by formula I.



(54) **FULGIDE BASED PHOTOCHROMIC COMPOUND**

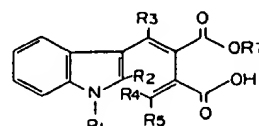
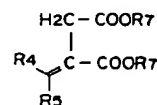
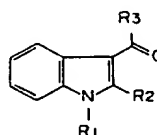
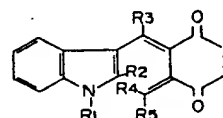
(11) 63-166877 (A) (43) 11.7.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-313398 (22) 27.12.1986  
 (71) YAMAHA CORP (72) AKIRA KANEKO(2)  
 (51) Int. Cl. C07D403/06, C07D409/06

**NEW MATERIAL:** A compound expressed by formula I [R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub> are H, halogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, pyrrolyl, furyl, thienyl or amino; X is O or N-R<sub>6</sub> (R<sub>6</sub> is H, alkyl, aryl or aralkyl)].

**EXAMPLE:** (E)-α-1,2-Dimethyl-3-indolylolethylidene(isopropylidene)succinicanhydride.

**USE:** An optical recording medium and photosensitive material having light absorption characteristics within a region at a longer wavelength than that of conventional compounds.

**PREPARATION:** A 3-acylindole expressed by formula II and a dialkyl ethylenesuccinate expressed by formula III (R<sub>7</sub> is lower alkyl) are subjected to the Stobbe condensation and the reaction solution is then acidified to provide a half ester expressed by formula IV, which is subsequently hydrolyzed with an alkali and acidified to give a dicarboxylic acid. The resultant dicarboxylic acid is then dehydrated to provide an anhydride, which is reacted with an amine expressed by the formula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> to give a half amide. The obtained half amide is then dehydrate to afford the aimed imide.



## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-166876

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月11日

C 07 D 401/04

2 0 7

6761-4C

A 61 K 31/47

A F F

C 07 D 471/04

1 1 4

A-7430-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

⑮ 発明の名称 ピリドンカルボン酸誘導体

⑯ 特 願 昭61-311992

⑰ 出 願 昭61(1986)12月27日

⑱ 発 明 者 早 川 勇 夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑲ 発 明 者 新 子 省 悟 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑳ 発 明 者 木 村 陽 一 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉑ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

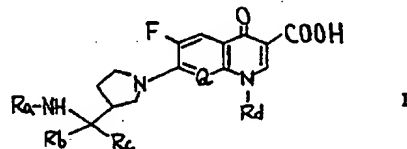
明 細 書

## 1. 発明の名称

ピリドンカルボン酸誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



(式中、R<sub>a</sub>および R<sub>b</sub> はそれぞれ水素または低級アルキルを、R<sub>c</sub>は低級アルキルを意味する。また R<sub>b</sub>は R<sub>a</sub>または R<sub>c</sub>と (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>で表わされるメチレン鎖 (nは2～5)を形成してもよい。R<sub>d</sub>はエチル、2-フルオロエチル、ビニル、イソプロピル、イソプロベニル、シクロプロピル、モノフルオロフェニルまたはジフルオロフェニルを意味する。Q はCH、C-F、C-Cl 又はNである)で表わされる化合物およびその塩

(2) 一般式 [ I ] において、R<sub>a</sub>が水素またはメチル、R<sub>b</sub>が水素またはメチル、R<sub>c</sub>がメチルまたは

エチル、R<sub>d</sub>がエチルまたはシクロプロピル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、Q がCHまたはN である特許請求の範囲第1項記載の化合物

(3) 一般式 [ I ] において、R<sub>a</sub>および R<sub>b</sub>が水素、R<sub>c</sub>がメチルまたはエチル、R<sub>d</sub>がエチルまたはシクロプロピル、Q がC-F である特許請求の範囲第1項記載の化合物

(4) 一般式 [ I ] で表わされる化合物が、光学活性体である特許請求の範囲第1項記載の化合物

(5) 光学活性体が左旋性である特許請求の範囲第4項記載の化合物

(6) 特許請求の範囲第1項記載の化合物を有効成分とする感染症治療剤

## 3. 発明の詳細な説明

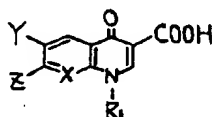
## [産業上の利用分野]

本発明は極めて強い抗菌力と優れた体内動態を有する化合物に関するものである。

## [従来技術]

これまでに抗菌性を有する化合物については種

々の検討が行われており、特開昭59-67269号公報および特開昭60-214773号公報には、抗菌性を有する物質としてピリドンカルボン酸誘導体に属する広範な化合物群が特許請求の範囲に記載されている。そして、好ましい化合物として、式：



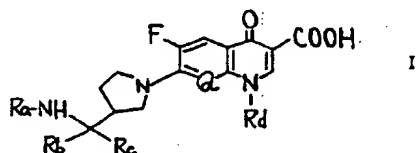
において XがN, CHまたはCFであり、Yがフッ素、R<sub>1</sub>がエチル、2-フルオロエチル、シクロプロピルである化合物が記載されている。

しかし、抗菌力および物理化学的性質に大きく影響する塩基性置換基 Zのうち、最も好ましいものとしてピロリジン基を有するものとしては、特開昭59-67279号の実施例11(化合物のコード名 C I-934)および特開昭60-214773号の実施例43~47(実施例44の化合物がPD-117558、第28回ICAAC抄録参照)に、

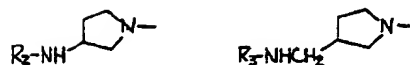
はRcのいずれか一方が低級アルキル基である化合物、特にこの置換基と1位置換基の種類および8位の原子の種類組合せにより、さらに左旋性の光学活性体が、強力な抗菌作用と良好な水溶性を兼ねそなえた化合物であることを見出し、本発明の目的を達成することができた。

#### 〔発明の構成〕

本発明は、一般式



(式中、Raおよび Rb はそれぞれ水素または低級アルキルを、Rcは低級アルキルを意味する。また RbはRaまたはRcと(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>で表わされるメチレン鎖(nは2~5)を形成してもよい。Rdはエチル、2-フルオロエチル、ビニル、イソプロピル、イソプロベニル、シクロプロピル、モノフルオロフェニルまたはジフルオロフェニルを意味する。Q はCH、C-F、C-ClまたはNである)で表わされる化合物お



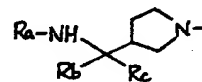
(式中R<sub>2</sub>および R<sub>3</sub>は水素または低級アルキル)で表わされる基を有する化合物を示してある。しかし、CI-934はグラム陰性菌に対する抗菌力が、PD-117558は緑膿菌に対する抗菌力が不充分であり、未だ満足とは言い難い。

#### 〔発明の目的〕

本発明は、好気性菌はもとより、嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有するとともに水に対する溶解性が高く、腸管吸収性および代謝的安定性に優れた化合物を提供することを目的とする。

#### 〔目的を達成するための手段〕

本発明者は、ピリドンカルボン酸誘導体において、一般式：



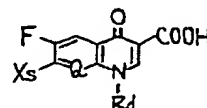
で示される基を有し、この式中少なくともRbまた

およびその塩に関する。

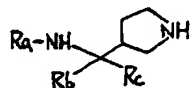
ここで、低級アルキル基としては炭素数1~6のもの、特にメチルおよびエチルが適当である。また、RbとRcとで炭素数2~5のメチレン鎖を形成するものおよびRaとRbとで炭素数2~4のメチレン鎖を形成するものも好ましい。Rdとしてはエチル、シクロプロピル、2,4-ジフルオロフェニルが好ましく、QとしてはC-H、C-F、C-ClまたはNが好ましい。

本発明の化合物の塩としては、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸の如き無機酸もしくは有機酸との塩あるいはカルボン酸のナトリウム塩やカルシウム塩の如きアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩等が例示される。さらに本発明化合物は水和物としても存在し得る。

本発明の化合物は、次に例示する方法により合成可能である。すなわち、一般式〔II〕：



(式中、Rdおよび Qは前記に同じ、Xs はアミンと求核置換され得る置換基、たとえばハロゲン、メタンスルホニル基等を意味する)  
で表わされる化合物に、一般式 [III] :



(式中、Ra、Rb及びRcは前記に同じ)  
で表わされるピロリジン誘導体を反応させて製造することができる。

この反応は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ピリジン、ピコリン、水などの非反応性溶媒の存在下において約10° ~ 約150 °Cの温度で行うのがよい。

一般式 [III] で表わされるピロリジン誘導体は例えば次の方法により合成される。

すなわち、公知化合物の1-ベンジル-4-カルボ

キシ-2-ピロリドンを塩化チオニルと処理して酸クロリドとし、さらにメルドラム酸と反応させ、次いで脱炭酸して4-アセチル体に誘導する。そのアセチル基のケトン部分をヒドロキシルアミンでオキシムとした後、ラネーニッケルで接触還元して4-(1-アミノエチル)-1-ベンジル-2-ピロリドンを得る。これを2-[第三級ブトキシカルボニルオキシイミノ]-2-フェニルアセトニトリル (以下Boc-ONと略示する) で第三級ブトキシカルボニル化(Boc化)し、この化合物を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) または分別再結晶で二種の立体異性体に分離する。その一方をトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理して脱Boc化する。得られる第一級アミノ体に、N-バラトルエンスルホニルプロリンの酸クロライドを作用させた後カラムクロマトグラフィーで光学分割する。得られる光学活性体を塩基で処理してトシルプロリンをはずした後、水素化アルミニウムリチウムでピロリジン環のアミドを還元し、さらに第一級アミノ部分をBoc化して保護後、パラジウム-炭素等で脱ベンジル化し

れにより本発明は限定されるものではない。

#### 参考例1: 4-アセチル-1-ベンジル-2-ピロリドン (I)

1-ベンジル-4-カルボキシ-2-ピロリドン4.4gに塩化チオニル10ml、ジオキサン30mlを加え、90 ~ 100 °Cで30分加熱攪拌した後、溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧留去すると酸クロリドの残渣が得られる。

無水エーテル40mlに、マグネシウムエトキシド2.5gおよびマロン酸エチル3.5gを加え、1時間半還流し、得た溶液を氷冷下で攪拌しつつ、上記酸クロリドのエーテル溶液を滴下する。滴下後1時間還流し、氷冷下、過剰の希硫酸を加え弱酸性とし、エーテル抽出し乾燥する。

溶媒留去後、残渣に酢酸10ml、水45ml、濃硫酸1mlを加え、5時間還流した後、溶媒を減圧留去する。残渣をクロロホルムに溶解し、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムで順次洗浄後乾燥し、溶媒を留去すると、上記化合物 (I) 3.3g が油状物として得られた。

なお、上記の本発明の製造方法において、一般式 [III] で表わされるピロリジン誘導体のアミノ基を、反応に対して実質的に不活性なように保護してもよい。このような保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどのアシル基；エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル (Boc) などの炭素数2 ~ 6のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、フェノキシカルボニルなどのアリールオキシカルボニル；トリメチルシリルなどのシリル基；トリチル、テトラヒドロピラニル、ビニルオキシカルボニル、o-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィニル、p-トルエンスルホニル及びベンジルなどの基が例示される。これらの保護基は、反応後所望により酸または塩基加水分解などの公知の方法により除去できる。

次に参考例および実施例により説明するが、こ

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.2 (3H, s)

2.86 (2H, d, J=7.2Hz), 3.0 ~ 3.8 (3H, m)

4.32, 4.52 (各々 1H, d, J=14Hz, AB-q), 7.29 (5H, s)

参考例 2 : 1-ベンジル-4-(1-ヒドロキシイミノエチル)-2-ピロリドン (2)

化合物(1) 3.3gおよび塩酸ヒドロキシルアミン 2.5gにピリジン15mlを加え、90℃で5時間加熱する。水を加え、塩酸酸性とした後、ジクロルメタンで抽出する。ジクロルメタンを留去し、得た残渣をシリカゲル30gのカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(1:20)で溶出し、上記化合物(2) 2.8gを粉末として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.8 (3H, s)

2.62 (2H, d, J=7.2Hz), 2.9 ~ 3.8 (3H, m)

4.44 (2H, s), 7.28 (5H, s)

参考例 3 : 4-(1-アミノエチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン (3)

オキシム体(2) 89.3g、ラネーニッケル20mlおよびメタノール700mlを混合し水素気流下8時間攪拌する。触媒を濾去しメタノールを減圧留去し淡

溶媒：酢酸エチル-THF(95:5)、

流速：5ml/分

保持時間：4A 46.5分 4B 52.5分

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

4A 1.08 (3H, d, J=7Hz), 1.42 (9H, s)

2.2 ~ 2.7 (2H, m), 2.9 ~ 3.5 (2H, m),

3.5 ~ 3.9 (1H, m), 4.3 ~ 4.5 (1H, m),

4.46 (2H, AB-q, J=16Hz), 7.35 (5H, m)

4B 1.09 (3H, d, J=7Hz), 1.42 (9H, s)

2.1 ~ 2.8 (2H, m), 2.8 ~ 3.4 (2H, m),

3.4 ~ 3.8 (1H, m), 4.1 ~ 4.4 (1H, m),

4.48 (2H, AB-q, J=16Hz), 7.37 (5H, m)

参考例 5 : 4-(1-アミノエチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン (5B)

Boc体(4B) 8.0gを氷冷下トリフロロ酢酸50mlに加えた後、室温で1時間攪拌する。トリフロロ酢酸を減圧留去する。残渣に水50mlを加えNaHCO<sub>3</sub>で中和する。クロロホルム抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後溶媒を留去し5.5gの無色油状物(5B)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.05 (3H, d, J=7Hz),

黄色油状物(3) 64gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.09 (3H, d, J=7Hz),

1.06 (3H, d, J=7Hz), 1.96 (3H, s),

2.0 ~ 2.6 (3H, m), 2.8 ~ 3.5 (3H, m),

4.42 (2H, s), 7.28 (5H, s)

参考例 4 : 1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-ピロリドン (4B)

アミノ体(3) 64.0gをテトラヒドロフラン 600mlに溶解し、Boc-ON 72.2gを加え70分攪拌する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル1Lに溶解する。0.2N水酸化ナトリウム液、飽和食塩水で洗浄後有機層を芒硝にて乾燥する。溶媒を留去し残渣にn-ヘキサンを加えると固化する。濾取後石油エーテルで洗い67.0gの粉末を得た。

エーテルより再結晶すると23.7gの異性体4Aを融点138℃の無色針状品として得た。母液をエーテルで再結晶をくり返し12.9gの異性体4Bを融点139~141℃の無色プリズム品として得た。4Aおよび4BはHPLCにて単一のピークを示す。

カラム：タクレオシル50-5 20×250mm

1.24 (2H, s), 2.0 ~ 2.6 (3H, m),

2.8 ~ 3.0 (1H, m), 3.0 ~ 3.5 (2H, m),

4.45 (2H, s), 7.28 (5H, s)

参考例 6 : (-)-1-ベンジル-4-[1-((S)-1-p-トルエンスルホニルプロリンアミノ)エチル]-2-ピロリドン (6b)

(S)-N-p-トルエンスルホニルプロリン2.5g、塩化チオニル2.1mlおよびベンゼン20mlを混合し5時間加熱還流する。ベンゼンを留去し残渣にベンゼンを加え留去をくり返し(3回)酸クロリドを油状物として得る。

4-アミノエチル体(5B) 3.55gとピリジン 1.1mlをジクロルメタン15mlに溶解し、これに室温攪拌下、上記酸クロリドをジクロルメタン15mlに溶解し滴下する。24時間後反応液を2N塩酸、水、2N水酸化ナトリウム、水の順で洗浄し芒硝乾燥後溶媒を留去し黄色油状物を得た。このものはシリカゲル TLC(酢酸エチル-メタノール 95:5)で1:1の混合物(Rf 0.29およびRf 0.26)であることが認められたのでシリカゲル100gのカラムに付し、酢酸エ

チル-メタノール(95:5)で溶出して得られる各異性体を酢酸エチル-n-ヘキサンにて再結晶した。

異性体6a 870mg、融点98~98℃ TLC Rf=0.29、

$[\alpha]_D -91.3^\circ$  (c=0.515, クロロホルム)

異性体6b 820mg、融点126~132℃ TLC Rf=0.26

$[\alpha]_D -138.0^\circ$  (c=0.350, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} :$

6a 1.19(3H, d, J=7Hz), 1.4~1.6(3H, m),  
1.8~2.2(2H, m), 2.44(3H, m),  
2.28~2.8(2H, m), 3.0~3.4(3H, m),  
3.4~3.7(1H, m), 3.9~4.2(2H, m),  
4.50(2H, AB-q, J=16Hz), 6.88(1H, d, J=8Hz),  
7.28(5H, s), 7.44(2H, d, J=7Hz),  
7.70(2H, d, J=7Hz)  
6b 1.15(3H, d, J=7Hz), 1.4~1.9(4H, m),  
2.0~2.8(3H, m), 2.45(3H, s),  
3.0~3.4(2H, m), 3.4~3.8(2H, m),  
4.45(2H, AB-q, J=16Hz), 6.88(1H, d, J=8Hz),  
7.39(5H, s), 7.44(2H, d, J=7Hz),  
7.89(2H, d, J=7Hz)

減圧留去し、残渣を酢酸エチル50mlに溶解する。0.5N水酸化ナトリウム、水で洗浄し芒硝乾燥後溶媒を留去する。シリカゲル30gのカラムに付シクロロホルム-メタノール(98:2)にて溶出し340mgの無色結晶(8a)を得た。融点129-130℃

$[\alpha]_D +31.9^\circ$  (c=0.295, クロロホルム)

(-) アミノ体(7b) 408mgをTHF 20mlに溶解しこれにBoc-ON 530mgを加え24時間攪拌する。THFを留去後上記と同様に処理し融点129-131℃の無色結晶(8b)410mgを得た。

$[\alpha]_D -32.5^\circ$  (c=0.30, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ は4bに一致した。

参考例9: (-)-1-ベンジル-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン(9b)

(-) アミノ体(7b) 480mgをTHF 30mlに溶解し、これにLiAlH<sub>4</sub> 500mgを加えた後2時間加熱還流する。氷冷下水2mlを滴下し不溶物を濾去する。濾液にBoc-ON 540mgを加え12時間攪拌する。溶媒を留去し残渣を酢酸エチル50mlに溶解し0.5N水酸化ナトリウムおよび水で洗浄し芒硝乾燥する。シリ

参考例7: (-)-4-(1-アミノエチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン(7b)

異性体(6b) 1.08g、15%水酸化ナトリウム10ml、エタノール30mlを混合し3日間加熱還流する。エタノールを濃縮シクロロホルム抽出後芒硝乾燥し溶媒を留去し480mgの無色油状物(7b)を得た。

$[\alpha]_D -4.6^\circ$  (c=2.0, クロロホルム)

異性体(6a) 1.0g、5%水酸化ナトリウム10ml、エタノール30mlを混合し上記と同様に反応し無色油状物(7a)430mgを得た。

$[\alpha]_D +4.4^\circ$  (c=2.0, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} :$

7a, 7b 1.05(3H, d, J=7Hz), 1.24(2H, s),  
2.0~2.6(3H, m), 2.8~3.0(1H, m),  
3.0~3.5(2H, m), 4.45(2H, s),  
7.28(5H, s)

参考例8: (-)-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-ピロリドン(8b)

(-) アミノ体(7a) 345mgをTHF 30mlに溶解しこれにBoc-ON 389mgを加え3日間放置する。溶媒を

カゲル30gのカラムクロマトに付シ酢酸エチル-ベンゼン(2:1)で溶出し480mgの無色油状物(9b)を得た。

$[\alpha]_D -9.80^\circ$  (c=2.0, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} : 1.10(3H, d, J=7Hz)$

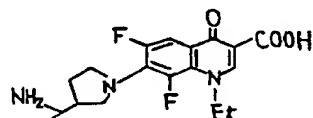
1.44(9H, s), 1.6~3.0(m, 2H),  
3.80(2H, AB-q, J=16Hz), 7.30(5H, s)

参考例10: (-)-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン(10b)

1-ベンジル体(9b)460mgを5%Pd-C(水分52.5%)800mgを触媒としエタノール20ml中4気圧水素気流下タングステンランプ照射し4時間振盪する。

触媒を濾去し濾液を濃縮乾固し320mgの無色油状物(10b)を得た。放置すると一部固化する。

実施例1: (-)-7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-エチル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



ベンジル体 (9b) 1.04g を接触還元して得られる (-)-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル) ピロリジン (10b) および1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 800mgをトリエチルアミン2mlと共にアセトニトリル 20ml 中2時間加熱還流する。濃縮して析出する結晶を濾取しエーテルで洗う。これをTFA20ml に加え20分攪拌する。TFAを留去し水150ml を加えると結晶が析出する。これに濃塩酸を加えて溶液とし、クロロホルムで抽出する。水層を100ml に濃縮し水冷下15% 水酸化ナトリウム液でpH12とし塩酸にてpH7.20とする。クロロホルム抽出し、芒硝乾燥後溶媒を留去する。残渣をエタノールより再結晶し、融点 218℃の無色結晶 608mg を得た。

$[\alpha]_D - 221.0^\circ$  (c=0.428, 0.1N塩酸)

元素分析値  $C_{16}H_{21}F_3N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として

計算値 C 57.75 H 5.92 N 11.22

分析値 C 58.13 H 5.90 N 11.14

$^1H-NMR(NaOD)$ : 1.12 (3H, d, J=7Hz)、

ウム液でpH12とする。塩酸にてpH7.20としクロロホルム抽出する。有機層を芒硝乾燥後溶媒を留去する。残渣をエタノール-アンモニア水より再結晶し融点 217-229℃の無色針状品660mg を得た。

$[\alpha]_D - 250.0^\circ$  (c=0.495, 0.1N塩酸)

元素分析値  $C_{16}H_{21}F_3N_3O_3$  として

計算値 C 60.47 H 5.61 N 11.13

分析値 C 60.37 H 5.69 N 11.11

$^1H-NMR(NaOD)$ : 1.12 (3H, d, J=7Hz)、

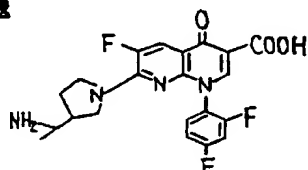
1.0 ~ 1.3 (4H, m), 1.4 ~ 1.7 (1H, m),

1.9 ~ 2.2 (2H, m), 2.7 ~ 2.9 (1H, m),

3.4 ~ 3.9 (2H, m), 3.9 ~ 4.0 (1H, m),

7.65 (1H, dd J=15Hz, 2Hz), 8.47 (1H, s)

実施例 3: 7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジン]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸



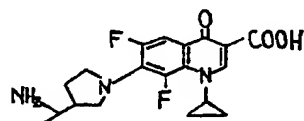
1.44 (3H, t, J=7Hz) 1.4 ~ 1.7 (1H, m)

1.9 ~ 2.2 (2H, m), 2.7 ~ 2.9 (1H, m)

3.4 ~ 4.0 (4H, m), 4.3 ~ 4.6 (2H, m)

7.72 (1H, dd, J=2Hz, 15Hz), 8.32 (1H, s)

実施例 2: (-)-7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジン]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



ベンジル体 (9b) 1.10g を接触還元して得られるピロリジン誘導体 (10b) および1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 750mgをトリエチルアミン2mlと共にアセトニトリル 20ml 中4時間加熱還流すると結晶が析出する。冷後結晶を濾取し、融点 233-238℃の黄色針状品1.07g を得た。この1.04g をTFA20ml に加え20分攪拌する。TFAを留去し水150ml を加えた後、水冷下2N水酸化ナトリ

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 200mgにアセトニトリル50mlと3-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル]ピロリジン250mg を加え、1.5 時間還流する。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール5ml を加えて結晶化させ、濾取し、エーテル洗浄する。得られた粗結晶にトリフルオロ酢酸5ml を加え、室温で10分攪拌して脱Boc 化し、溶媒を減圧留去し、残渣に1N水酸化ナトリウム10mlを加えて溶解後0.05N 塩酸で中和し、析出品を濾取する。粗結晶を濃アンモニア-エタノールから再結晶し融点 213 ~ 214 °C の標記化合物70mgを得た。

元素分析値  $C_{23}H_{19}F_5N_4O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として

計算値: C 60.88 H 5.32 N 10.14

分析値: C 60.65 H 5.99 N 10.07

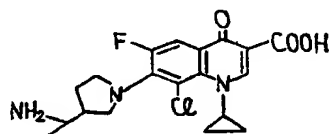
$^1H-NMR(NaOD)$ : 1.04 (3H, d, J=7Hz)、

1.35 ~ 1.6 (1H, m), 1.8 ~ 2.1 (1H, m),

1.70 (1H, m), 3.0 ~ 4.0 (4H, m), 7.25 (2H, m)

7.45 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=12Hz), 8.34 (1H, s)

実施例4: 7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジン-8-クロロ-1-シクロプロピル-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (ラセミ体)



1-ベンジル-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)-ピロリジン270mgを5%Pd-C 500mgを触媒としエタノール40ml中還元して得られる脱ベンジル体と8-クロロ-1-シクロプロピル-8,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸150mg、トリエチルアミン1ml、アセトニトリル20mlとを混合し12時間加熱還流する。

冷後アセトニトリルを減圧濃縮して析出する結晶を遠心しTFA10mlに溶解する。30分攪拌後減圧濃縮する。残渣に水20mlを加え2N水酸化ナトリウム液でpH12とし塩酸でpH7.2とする。クロロホルム抽出し、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残留物をエ

1.0gを触媒としエタノール50ml中還元して得られる脱ベンジル体と、8-クロロ-1-シクロプロピル-8,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸150mg、トリエチルアミン1ml、アセトニトリル30mlとを混合し12時間加熱還流する。アセトニトリルを減圧留去して残渣をクロロホルムに溶解する。10%クエン酸、水で洗浄し有機層を芒硝乾燥後、溶媒を留去する。残渣に水20mlを加え1N水酸化ナトリウムでpH11にした後、塩酸でpH7.25とする。クロロホルム抽出しNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後溶媒を留去する。エタノールより再結晶し、融点198-200℃の無色結晶性粉末118mgを得た。

$[\alpha]_D^{25} - 183.7^\circ$  (c=0.430, 0.1N塩酸)

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·½H<sub>2</sub>O として

計算値 C 56.65 H 5.50 N 10.43

分析値 C 56.58 H 5.59 N 10.41

<sup>1</sup>H-NMR(NaOD): 0.08~1.10(2H,m),

1.16(3H,d,J=7Hz), 1.1~1.35(2H,m)

1.5~1.9(1H,m), 2.0~2.3(2H,m),

2.8~3.0(1H,m), 3.4~3.7(4H,m)

タノーアンモニア水より再結晶し融点131℃の淡黄結晶55mgを得た。

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·¾H<sub>2</sub>O として

計算値: C 56.02 H 5.77 N 10.32

分析値: C 56.19 H 5.18 N 10.35

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09(3H,d J=7Hz),

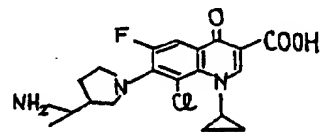
0.8~1.3(4H,m), 1.4~1.8(1H,m),

1.8~2.2(2H,m), 2.6~2.9(1H,m),

3.2~4.0(4H,m), 4.1~4.5(1H,m),

7.88(1H,d J=15Hz), 8.87(1H,s)

実施例5: (-)-7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジン-8-クロロ-1-シクロプロピル-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸



1-ベンジル-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン(9b) 410mgを 5% Pd-C

3.7~4.0(1H,m), 4.2~4.4(1H,m)

7.82(1H,d,J=15Hz), 8.81(1H,s)

#### 【発明の効果】

本発明によれば、化合物[1]において、置換基RbまたはRcの少なくとも一つに低級アルキル基を導入することにより、強力な抗菌活性を維持しながら水溶性を向上させることができ、腸管吸収性および代謝安定性に優れた化合物が得られる。つまり、本発明の化合物は、良好な体内動態を示すことが予想され、また毒性も弱く、医薬品として高い有用性を期待できる。

従って、本発明の化合物は、抗菌剤として、例えば人間およびその他の哺乳動物への、経口、非経口および局所投与の形態で幅広く使用可能である。すなわち、呼吸器系、泌尿器系、腸管等の各種感染症の治療に適しており、気管支炎、腎炎、膀胱炎、前立腺炎、尿道炎等のほか、肺炎の如き下気道感染症に対しては特に優れた効果が期待できる。

投与量としては、成人一日当り50mg~2g、通常



は100~600mgを1回乃至3回に分けて経口投与すればよい。また、非経口投与することもでき、例えば成人一回当り50~150mgを点滴静注する方法、あるいは坐剤、軟膏、クリーム剤、点眼剤等として外用することもできる。

製剤としては、賦形剤、崩壊剤、溶解補助剤、安定化剤等を適宜用いて、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤のほか注射剤等を製造することができる。例えば、本発明化合物100mgに対し、コーンスターチ23mg、CMC-Na 22.5mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3mg、ステアリン酸マグネシウム1.5mgとなるように混合してカプセル剤とすることができる。

本発明の化合物の毒性は弱く、例えば実施例1の化合物200mgを5匹のマウスに静注したところ死亡するものはなく、LD<sub>50</sub>は200mg以上と考えられる。

次に本発明化合物の代表例について、抗菌活性(MIC  $\mu$ g/ml)を記す。

	A	B	実施例1 の化合物	実施例2 の化合物	実施例5 の化合物
E. coli, NIHJ	0.05	0.013	$\leq 0.003$	0.013	$\leq 0.003$
Sh. flexneri, 2a, 5503	0.05	0.025	0.006	0.025	0.006
Pr. mirabilis, 3167	0.05	0.025	0.013	0.025	0.025
Pr. citri, IFO 3849	0.78	0.10	0.025	0.10	0.025
Ser. paratyphi, 13001	0.39	0.10	0.05	0.10	0.05
Ps. aeruginosa, 2063	3.13	0.39	0.10	0.20	0.10
Ps. aeruginosa, 2128	1.56	0.20	0.05	0.10	0.05
Ps. aeruginosa, IHD 1340	6.25	0.39	0.10	0.39	0.10
Ps. aeruginosa, IHD 1275	1.56	0.20	0.10	0.20	0.20
S. aureus, 209P	0.10	0.025	0.006	0.013	$\leq 0.003$
S. aureus, 56500	0.39	0.05	0.013	0.05	0.025
Str. pyogenes, C-16	0.39	0.10	0.013	0.05	0.013
Str. faecalis, ATCC 19433	0.39	0.10	0.025	0.05	0.025

A: 1-エチル-7-[3-(エチルアミノ)メチル-1-ピロリジニル]-5,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (CI-934)

(特開昭59-67279号の実施例IIの化合物)

B: 1-シクロプロピル-7-[3-(エチルアミノ)メチル-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (PD-117558)  
(特開昭60-214773号の実施例IIの化合物)

出願人 第一製薬株式会社